

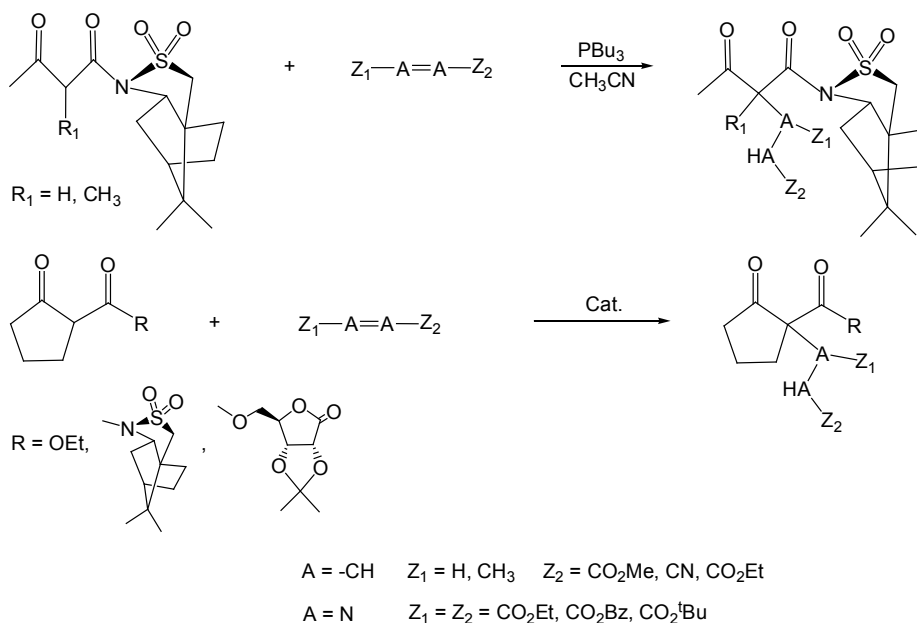
ABSTRACT

Michael additions: catalysis by phosphines, transitions metals and mechanistic insights

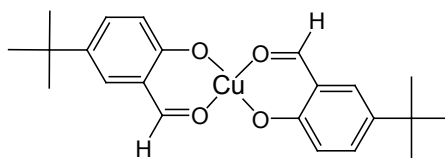
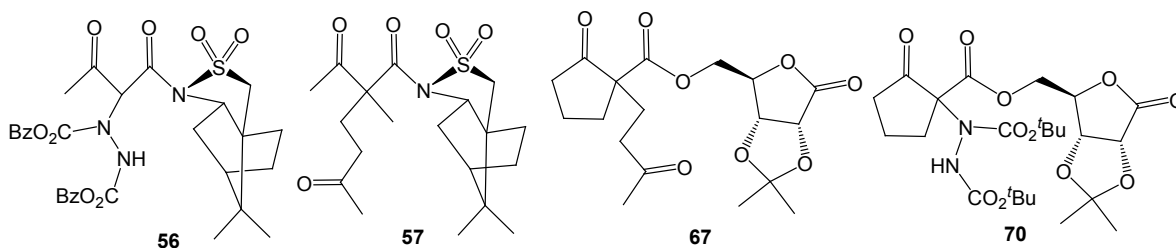
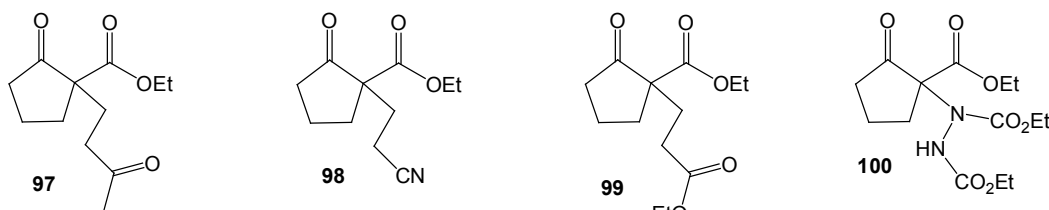
In recent years, the chemical community dedicated a lot of efforts to accomplish Michael additions under neutral and soft conditions in order to minimize side reactions. Our group has a wide experience in metal transition catalysis with metals such as Ni(II) and Cu(II) and also using phosphines as organocatalyst.

In this work, quiral β -dicarbonyl based nucleophiles have been synthesized and used in Michael additions catalyzed by PBU_3 (**Scheme 1**). The diastereoselectivity depends on the substrates used and in general moderate diastereomeric excess and yields are obtained. Some selected examples are represented in **figure 2**. The obtained quiral Michael adducts have hidden amino/acids functionalities that could be derivated to enantiomeric pure disubstituted amino acids and α -amino- β -hydroxiacids, which are both important building blocks in organic chemistry. Nevertheless, the complete derivatisation to enantiomerically pure compounds hasn't been achieved.

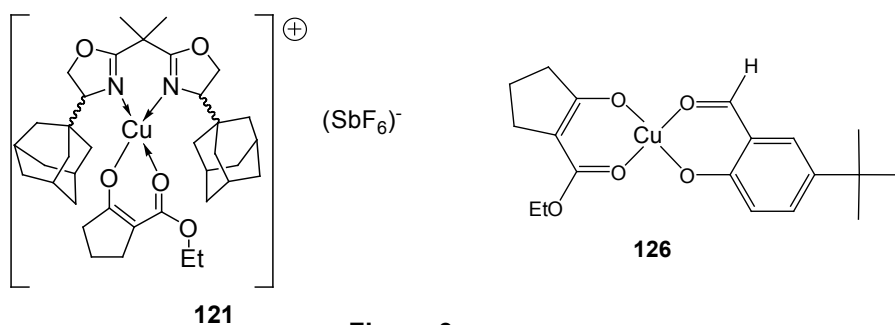
With the metal catalysis in view, we have synthesized different covalent copper and nickel catalyst from commercial reagents. The most effective catalyst is indicated in **figure 1**. The scope of this catalyst **89** has been investigated using a wide range of electrophilic acceptors (**Scheme 1**). The yields obtained are from moderate to good (see in **figure 2** some selected examples). The results obtained with non activated acceptors, such as acrylates and acrylonitriles, are remarkable; these poor acceptors usually show low activities when metal catalysts are used.



Scheme 1

**89****Figure 1**Catalyst: PBU_3 **58% rdt.****39% rdt.****69% rdt.****70% rdt.****62 % e.d.****100 % e.d.****2 % e.d.****79 % e.d.**Catalyst: Covalent copper complex **89****80% rdt.****52% rdt.****34% rdt.****95% rdt.****Figure 2**

The reaction mechanism of Michael addition catalyzed by species of Cu (II) has been studied using techniques such as ESI-MS, IR and UV-Vis spectroscopy and cyclic voltammetry. Kinetic studies have been also performed. All the evidences obtained show an enolate type coordination of β -dicarbonyl compounds with the metal as intermediates of the reaction. These intermediates are represented in **figure 3**. The rate-determining step of Michael addition, in the cases studied, is the addition of the Michael acceptor to these intermediates **121** and **126**.

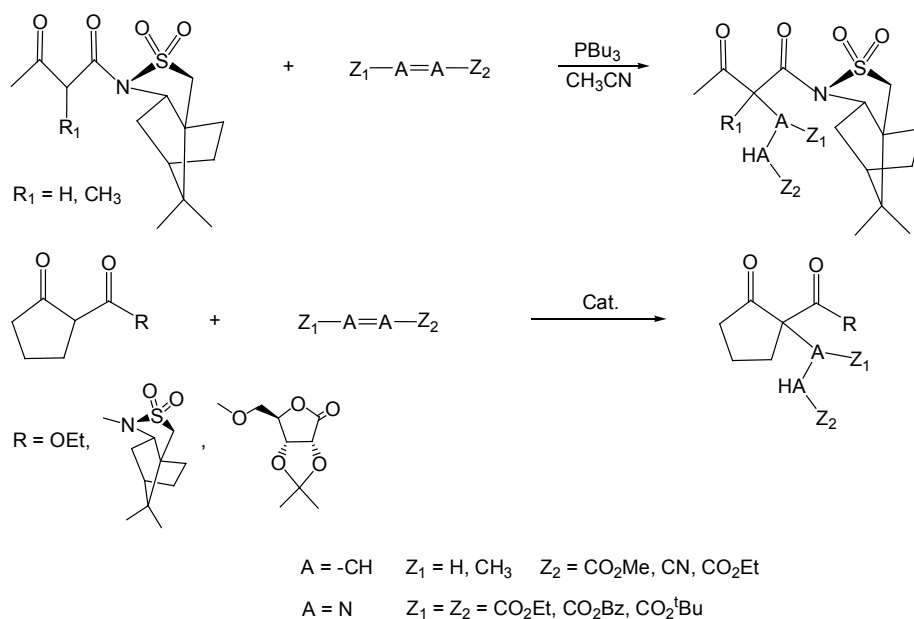
**Figure 3**

Addicions de Michael: catàlisi per fosfines, metalls de transició i estudis mecanístics

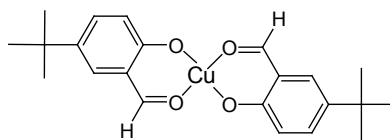
En els darrers anys, la comunitat científica ha dedicat molts esforços per tal d'obtenir l'addició de Michael en condicions suaus i neutres per tal de minimitzar reaccions secundàries. El nostre grup d'investigació té molta experiència en la catàlisi amb metalls com ara Ni(II) i Cu(II) així com també en la utilització de fosfines com a organocatalitzadors.

En el present treball de recerca, s'han sintetitzat nucleòfils β -dicarbonílics quirals que s'han emprat en addicions de Michael catalitzades per PBu_3 (**Esquema 1**). La diastereoselectivitat obtinguda varia en funció del substrats emprats però en general els excessos diastereomèrics i rendiments han estat moderats, alguns exemples il·lustratius queden recollits en la **figura 2**. Els adductes de Michael obtinguts presenten funcionalitats amino/àcides emmascarades que permeten derivatitzar-los fins a amino àcids disubstituïts i α -amino- β -hidroxiàcids enantomèricament purs, totes dues famílies de compostos estan considerades com importants *building blocks* per la química orgànica. No obstant, la derivatització a productes enantiomèricament purs no s'ha pogut aconseguir.

En el camp de la catàlisi metàl·lica, s'han sintetitzat diferents catalitzadors covalents de coure i níquel a partir de reactius comercials. A la **figura 1** es pot observar el catalitzador que ha resultat més efectiu. S'ha avaluat el ventall d'aplicació d'aquest catalitzador **89** emprant una gran varietat d'acceptors de Michael (**Esquema 1**). Els rendiments obtinguts varien entre moderats i bons (en la **figura 2** es poden trobar alguns exemples). Els resultats obtinguts amb acceptors no activats, com ara l'acrilonitril i l'acrilat d'etil són importants de destacar donat que aquests acceptors poc activats normalment presenten baixa reactivitat quan s'utilitza catàlisi metàl·lica.

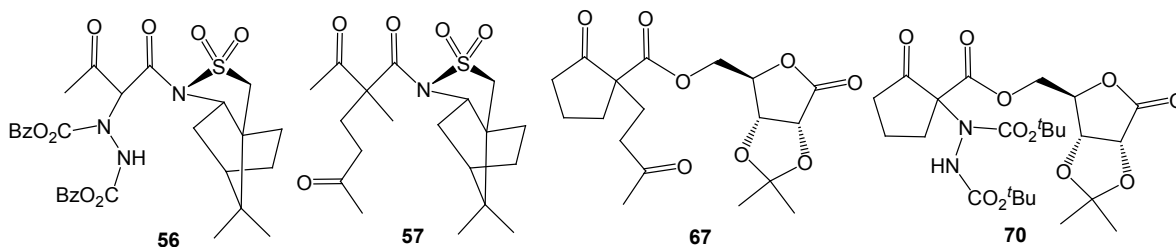


Esquema 1



89

Figura 1

Catalitzador: PBU_3 

58% rdt.

39% rdt.

69% rdt.

70% rdt.

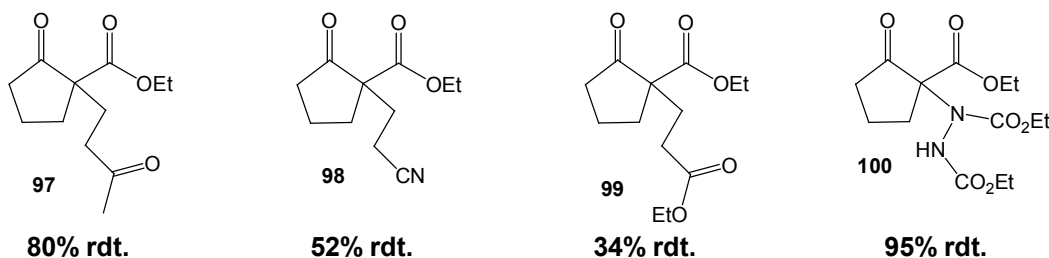
62 % e.d.

100 % e.d.

2 % e.d.

79 % e.d.

Catalitzador: Complex covalent de coure 89



80% rdt.

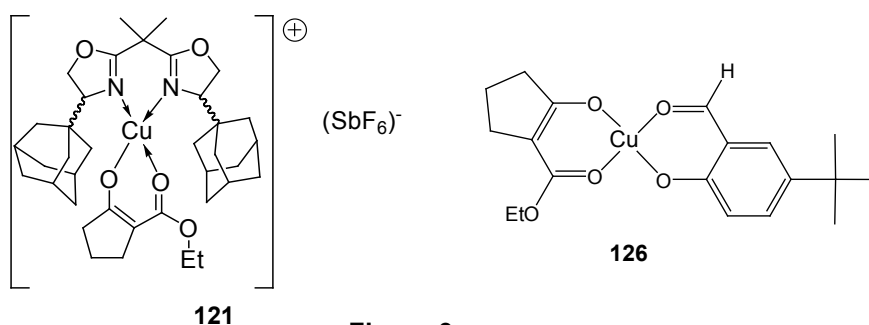
52% rdt.

34% rdt.

95% rdt.

Figura 2

S'ha estudiat el mecanisme de l'addició de Michael catalitzada per espècies de coure (II) emprant tècniques com les espectrometries ESI-MS, IR i UV-VIS i la voltametria cíclica. També s'han realitzat estudis cinètics. Totes les evidències obtingudes mostren una coordinació de l'enolat del compost β -dicarbonílic al metall com a intermedis de la reacció. Aquests intermedis estan representats a la **figura 3**. L'etapa determinant de l'addició de Michael, en els casos estudiats, és l'addició de l'acceptor de Michael als intermedis **121** i **126**.



121

126

Figura 3